

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/00, 31/19, 31/165	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/03659 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. Februar 1997 (06.02.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01304 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juli 1996 (18.07.96) (30) Prioritätsdaten: 195 26 425.8 20. Juli 1995 (20.07.95) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: JUERGENS, Uwe (DE/DE); Rheinallee 2, D-53859 Niederkassel (DE). (74) Anwalt: EGGERT, Hans-Gunther, Räderscheidtstrasse 1, D-50935 Köln (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AT (Gebrauchsmuster), AU (Petty patent), AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, CZ (Gebrauchsmuster), DE, DE (Gebrauchsmuster), DK, DK (Gebrauchsmuster), EE, EE (Gebrauchsmuster), ES, FI, FI (Gebrauchsmuster), GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (Gebrauchsmuster), TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: USE OF A NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG FOR TOPICAL AND SYSTEMIC TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC POLYPOID RHINOSINUSITIS (54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES NICHT-STEROIDALEN ANTIPHLOGISTIKUMS ZUR TOPISCHEN UND SYSTEMISCHEN BEHANDLUNG DER AKUTEN UND CHRONISCHEN POLYPOIDEN RHINOSINUSITIS (57) Abstract The invention pertains to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cases of diseases of the upper respiratory tract and of polyposis, especially for suppressing leukotriene production, principally that of chemotactically active LTB ₄ , as well as prostaglandin and thromboxane production by inhibiting the enzyme activity of phospholipases, lipoxigenases and/or cyclooxygenases. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistica bei Erkrankungen der oberen Atemwege und der Polypbildung, insbesondere zur Suppression der Leukotrien-Produktion, vorzugsweise des chemotaktisch wirksamen LTB ₄ , und der Prostaglandin- und Thromboxan-Produktion durch Inhibition der Enzymaktivitäten der Phospholipasen, Lipoxigenasen und/oder Cyclooxygenasen.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums zur topischen und systemischen Behandlung der akuten und chronischen polypoiden Rhinosinusitis

B e s c h r e i b u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistika bei Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege.

Es ist bekannt, nicht-steroidale Antiphlogistika (im folgenden als NSAID abgekürzt: „non-steroidal anti inflammatory drugs“) als Antiphlogistika, Analgetika und Antipyretika einzusetzen. NSAID werden systemisch zur Behandlung von entzündlichen Gelenkserkrankungen einschließlich der chronischen Polyarthrititis, der Polyarthrose und bei schmerzhaften Zuständen nach Traumata, z.B. Muskelzerrung, Gewebsverletzung, eingesetzt. Dabei handelt es sich um eine symptomatische Therapie, die bedarfsweise und zeitlich begrenzt verordnet wird. Der entscheidende Nachteil einer Dauerverordnung systemisch wirksamer NSAID ist bekannterweise das Auftreten von Oberbauchbeschwerden, wie bei der akuten Gastritis, Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre mit zusätzlicher Blutungskomplikation.

Darüber hinaus kann eine systemische Behandlung mit NSAID nur bis zu einem gewissen Schweregrad der Erkrankung angewendet werden; darüber hinaus bleibt nur eine systemische Therapie mit Corticosteroiden übrig, deren schwere Nebenwirkungen allgemein bekannt sind. Zu der Gruppe der NSAID gehören eine Vielzahl unterschiedlicher Substanzen, denen ein gemeinsames Wirkprinzip zugrunde liegt. Dieses besteht in der Hemmung der sogenannten Cyclooxygenasen (PGH-Synthasen: PGHS-1, PGHS-2), die Arachidonsäure als das Substrat für die Neusynthese von Prostaglandinen und Thromboxan in diesem Stoffwechselweg metabolisieren.

Die bekannten Wirkungen der Gruppe der nicht-steroidalen Antiphlogistika wird nach dem Stand der Technik durch die Hemmung der Cyclooxygenase-Aktivität vermittelt. Glucocorticosteroide haben im Vergleich zu den Cyclooxygenase-Hemmstoffen eine deutlich höhere anti-inflammatorische Wirkung bei nur unbedeutenden anti-pyreti-

schen oder analgetischen Effekten. Die Ursache liegt in einer Hemmung der sogenannten Phospholipase-Aktivität im Bereich der Membran menschlicher Zellen, die Arachidonsäure aus den Phospholipidspeichern freisetzt und die schließlich über die Stoffwechselwege der Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen zu verschiedenen Entzündungsmediatoren mit chemotaktischer Wirkung (Leukotrien B₄) und bronchialkonstriktorischer Wirkung (Leukotrien C₄, D₄, E₄) sowie zu Prostaglandinen und Thromboxan metabolisiert wird. Nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand unterscheiden sich Glucocorticosteroide von den nicht-steroidalen Antiphlogistika durch die klinisch bekannte höhergradige Entzündungshemmung als Folge der starken Suppression der Leukotrien-Produktion. Jedoch wird durch Glucocorticosteroide infolge der Phospholipasehemmung der Arachidonsäuremetabolismus der Cyclooxygenase in deutlich vermindertem Maße gehemmt. Dadurch ist die steroid-induzierte Cyclooxygenase-Hemmung nie vollständig. Grundlage der neuentwickelten Therapie ist die steroidantagonistische Wirkung von Acetylsalicylsäure und vermutlich auch anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika, wie z.B. von Diclofenac (Juergens et al.: Inhibition of monocyte leukotriene B₄ production following aspirin desensitization. J. Allergy Clin. Immunol 1995; 96:148-156). Diese Untersuchungen zeigen, daß die A23187 stimulierte Produktion von LTB₄ und LTC₄ ex vivo mit der inflammatorischen Aktivität und dem systemischen Steroidbedarf der Atemwegserkrankung korreliert ist. Unter systemischer Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure (1-2 x 650 mg) konnte eine signifikante Hemmung der monozytären LTB₄-Produktion nachgewiesen werden. Diese Wirkung wird indirekt durch eine Stimulation der PGHS-2-Aktivität in Gegenwart einer Hemmung der PGHS-1 vermittelt. Die nicht inhibierte PGHS-2 metabolisiert Arachidonsäure zu 15-HETE, das wiederum als Hemmstoff der 5-Lipoxygenaseaktivität bekannt ist. Die Hemmung der Leukotrienproduktion durch Acetylsalicylsäure und andere NSAIDs als neues antiphlogistisches Wirkungskonzept eröffnet neue Indikationen und Applikationsformen für den therapeutischen Einsatz von NSAIDs.

- 3 -

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Mittel zur Behandlung von chronischen, allergischen und infekt-exazerbierten Erkrankungen der oberen Atemwege bzw. steroid-pflichtigen Erkrankungen, bereitzustellen, bei dessen Verwendung weniger Nebenwirkungen auftreten und das effektiver ist, als bei herkömmlichen Therapien.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die topische und systemische Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums (NSAID) zur Suppression der Leukotrien-Produktion, insbesondere des chemotaktisch wirksamen Leukotrien B₄, und der Prostaglandin- und/oder Thromboxanproduktion durch Inhibition der Enzymaktivitäten der Phospholipasen, Lipoxygenasen und/oder Cyclooxygenasen gelöst.

Bei den nicht-steroidalen Antiphlogistika kann es sich erfindungsgemäß insbesondere um Essigsäure-, Propionsäure-, Fenaminsäure-, Biphenylcarbonsäurederivate oder ein Oxicam handeln. Besonders bevorzugt sind Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen oder Indometazin.

Der wesentliche Vorteil dieser Verwendung eines NSAID besteht in einer überraschend hochgradigen anti-inflammatorischen Wirkung, die insbesondere zur Hemmung lokaler Entzündungsprozesse führt.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums zur topischen Behandlung von akuten, infekt-exazerbierten Erkrankungen, von allergischen, infekt-exazerbierten Erkrankungen und von chronisch entzündlichen, infekt-exazerbierten Erkrankungen der oberen Atemwege.

Unter einer „akuten, infekt-exazerbierten Erkrankung der oberen Atemwege“ wird in der vorliegenden Erfindung z.B. eine akute Rhinitis, Rhinosinusitis, Sinusitis und Polyposis nasi mit oder ohne nasale Kongestion verstanden; entsprechend wird mit dem Begriff „allergische, infekt-exazerbierte Erkrankung der oberen Atemwege“

- beispielsweise eine allergische Rhinitis, Rhinosinusitis, Sinusitis, mit oder ohne nasale Kongestion bzw. mit dem Begriff „chronisch entzündliche, infekt-exazerbierte Erkrankung der oberen Atemwege“ beispielsweise eine chronische Rhinitis, Rhinosinusitis, Sinusitis, Polyposis nasi mit oder ohne nasale Kongestion oder Anosmie bezeichnet.
- 5 Unter einer „topischen Behandlung“ versteht man hier die örtliche, d.h. lokale Anwendung eines Heilmittels im Gegensatz zu einer „systemischen Therapie“, die eine den gesamten Organismus betreffende Behandlung (auch generalisierende Behandlung), d.h. ausschließlich durch orale oder intravenöse Applikation betrifft.
- 10 Die Steroidpflichtigkeit bedeutet hier eine zwingende Abhängigkeit von täglicher, langfristiger oraler Einnahme systemisch wirkender Glukocorticosteroide.
- 15 Die Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung von nicht-steroidalen Antiphlogistica zur topischen Behandlung steroidsensitiver und steroidpflichtiger Erkrankungen, vorzugsweise bei Erkrankungen der oberen Atemwege.
- 20 Ein wesentlicher Vorteil hierbei ist, daß insbesondere steroidsensitive obere Atemwegserkrankungen mit NSAID topisch und/oder systemisch behandelt werden können. Es wurde überraschend gefunden, daß unter Therapie mit Acetylsalicylsäure dauerhaft die akute, chronische und allergische Rhinosinusitis mit Rückentwicklung von Nasenpolypen erfolgreich behandelt werden können. Die Therapie spricht insbesondere gut an bei Patienten mit erhöhtem Eosinophilen Cationic Protein (ECP) mit und ohne bronchialer Hyperreaktivität.
- 25 Die Folge ist eine topische und systemische Corticosteroid-Einsparung, z.B. bei Erkrankungen der oberen Atemwege, wie z.B. typischerweise bei der Rhinosinusitis mit dauerhafter Beseitigung von Nasenpolypen.
- 30 Die Dosis einer erfindungsgemäßen topischen NSAID-Therapie kann beispielsweise bei der allergischen bzw. chronischen Rhinosinusitis ca. 50 bis 4000 µg/die pro Nasenloch, aufgeteilt in zwei Tagesdosen in einer Durchschnittsdosis von ca. 2 x 250 bis 1000 µg/die pro Nasenloch, betragen. In einer weiteren, ebenfalls bevorzugten Ausführungs-

- 5 -

form wird das NSAID in Form eines Nasensprays lokal appliziert. Das Polypenwachstum der Nase und wesentlich auch des Darms wird durch eine systemische Therapie und NSAIDs, wie z.B. Acetylsalicylsäure in dünndarmlöslichen Filmdoubletten in einer Dosis von 300-900 mg/Tag, bevorzugt 600 mg/Tag, verhindert.

Die Erfindung betrifft desweiteren die Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums zur topischen Therapie und Prophylaxe der Nasenpolypbildung und der topischen, prophylaktischen Behandlung der akuten, allergischen und chronischen Rhinosinusitis.

Die systemische Verwendung hat in der Initialphase der Therapie den Vorteil, daß höhere Plasmaspiegel erreicht werden und durch den systemischen Einsatz die entzündliche Infiltration verschiedener Mediator produzierender Zellen in den oberen und unteren Atemwegen durch die verminderte Produktion von chemotaktischen Faktoren (Leukotrien B₄) reduziert bzw. verhindert wird. Die Folge ist eine schnelle Abheilung der Nasenpolypen und Rhinosinusitis in Fällen mit schwerer klinischer Symptomatik, die schließlich topisch zur Rezidivprophylaxe weitergeführt werden kann. Leichte und mittelschwere Fälle können dagegen sofort ohne vorhergehenden systemischen Einsatz nicht-steroidaler Antiphlogistica primär topisch behandelt werden. Bereits nach zwei- bis ca. achtwöchiger topischer Therapie mit Aspirin bis 2 x 1 mg/die ist die nasale Kongestion rückläufig und das Riech- und Geschmacksvermögen wieder hergestellt. Die Behandlung der mit Anosmie assoziierten Polyposis nasi und Rhinosinusitis stellt daher eine besondere Indikation für die erfindungsgemäße Verwendung der gesamten Stoffgruppe dar. Bei der akuten Rhinitis ist eine Rückbildung der nasalen Kongestion nach 10-15 Minuten spürbar.

Das Wachstum von Nasenpolypen konnte durch eine topische Aspirin-Therapie mit anfangs 2 x 1 mg/die über zwei Monate und anschließender Dosisreduktion auf Aspirin 1 mg/die bis zum Verschwinden der Nasenpolypen und der Rhinosinusitis erfolgreich behandelt werden. Die systemische Behandlung zur Polyptherapie

- 6 -

wird mit einer Tagesdosis von 900 mg (aufgeteilt in 600mg - 300 mg - 0) über 3 Monate eingeleitet und mit 300-600 mg/Tag weitergeführt.

5 In einer weiteren Ausführungsform wird erfindungsgemäß die Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums zur symptomatischen Behandlung von akuter und chronischer Rhinosinusitis, allergischer Rhinosinusitis, allergischer Rhinitis, Polyposis nasi und Anosmie sowie z.B. bei Kopfschmerzen und nasaler Kongestion, beansprucht.

10 Die Erfindung betrifft aber nicht nur die Verwendung von NSAID als Monosubstanz sondern insbesondere auch in Kombination mit mindestens einem Steroid, vorzugsweise mit mindestens einem topischen Steroid (Budesonid, Flunisolid, Beclomethason, Fluticason), einem etherischem Öl (1,8-Cineol, Menthol), einem Antihistaminicum, einem
15 α -Sympathomimetikum oder einem zusätzlichen 5-Lipoxygenase-inhibitor.

Diese Kombination hat den entscheidenden Vorteil, daß hierdurch die anti-inflammatorische Wirkungen der NSAID verstärkt werden und die Kombination, z.B. mit einem α -Sympathomimetikum (= Reliever) und
20 einem NSAID (= Preventer) ein sinnvolles und OTC-fähiges Therapiekonzept darstellen.

Ebenso können die erfindungsgemäß verwendeten NSAID mit verschiedenen Sympathomimetika zur Nasenschleimhautabschwellung
25 (Ephedrin, Phenylephedrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrin, Zylometazolin, Tramazolin, Petryzolin, Naphazolin, Oxymetazolin, Indanazolin u.a.), in Kombination mit Antiallergika (Cromoglycinsäure, Nedocromil, Cetirizin, Terfenadin, Oxatomid, Astemizol u.a.), in Kombination mit Antibiotika (Tetracyclin, Neomycin, Bacitracen u.a.),
30 sowie in Kombination mit elektrolythaltigen Lösungen (z.B. EMSA-Sole) kombiniert werden.

Die Kombination nicht-steroidaler Antiphlogistica mit diesen Stoffen hat z.B. bei Erkrankungen der oberen Atemwege den Vorteil, das neben der antikongestiven oder antiallergischen Wirkung eine zusätz-

- 7 -

liche stark anti-inflammatorische Wirkung mit Rückbildung der die Nasenschleimhaut infiltrierenden Zellen nachhaltig erreicht wird, so daß die bisher symptomatische Therapie durch einen kausalen Therapieansatz entscheidend gebessert werden kann (Preventer + Reliever).

Eine besonders bevorzugte Erfindungsform betrifft die obigen Verwendungen in Form einer topischen Dauertherapie. Ein wesentlicher Effekt hierbei ist der, daß trotz Dauertherapie wesentlich weniger Nebenwirkungen auftraten, als bei einer systemischen Dauertherapie. Außerdem ist eine deutlich bessere Wirkung durch die höhere lokale Wirkstoffkonzentration zu erwarten.

Die systemische Dauertherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistica verhinderte außerdem prophylaktisch ein Nachwachsen der Nasenpolypen und sicherte die Ausheilung der Rhinosinusitis und ist zudem geeignet zur postoperativen Rezidivprophylaxe von Nasenpolypen. Die systemische Therapie mit NSAID ist sehr wahrscheinlich auch zur Behandlung von Darmpolypen geeignet und dürfte die vorliegenden Ergebnisse zur Wirkung von Aspirin auf das Colonicarcinom, das aus entarteten Polypen hervorgehen kann, erklären helfen. Insofern ist zu vermuten, daß die nachgewiesene NSAID-Wirkung auch die Polypen im Darm und das Risiko der Präcancerose und des Colonicarcinoms signifikant vermindern wird.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums zur symptomatischen Behandlung von Polyposis nasi, chronischer Rhinosinusitis oder Anosmie.
2. Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums zur topischen Behandlung von Polyposis nasi, chronischer Rhinosinusitis oder Anosmie.
3. Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums zur topischen Behandlung von allergischer Rhinosinusitis oder allergischer Rhinitis.
4. Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums zur topischen Prophylaxe der Nasenpolypbildung oder der chronischen Rhinosinusitis.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das nicht-steroidale Antiphlogistikum als Spray lokal appliziert wird.
6. Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums zu der Behandlung von Polypen, z.B. Colonpolypen, und der Prophylaxe der malignen Polypentartung.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das nicht-steroidale Antiphlogistikum ausgewählt ist aus einem Essigsäure-, Propionsäure-, Fenaminsäure-, Biphenylcarbonsäurederivat oder einem Oxicam.

-9-

8. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das nicht-steroidale Antiphlogistikum Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen oder Indometazin ist.
9. Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Kombination mit mindestens einem Steroid, vorzugsweise mit mindestens einem topischen Steroid.
10. Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Kombination mit mindestens einem etherischem Öl.
11. Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Kombination mit mindestens einem zusätzlichen 5-Lipoxygenasinhibitor.
12. Verwendung eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Kombination mit mindestens einem Sympathomimetikum, Antiallergikum, Antibiotikum und/oder einer elektrolythaltigen Lösung.
13. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Dauertherapie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/DE 96/01304

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/00 A61K31/19 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALLERGOLOGIE, vol. 17, no. 5, 1994, pages 197-203, XP000605925 J. BRASCH ET AL.: "Intolerance to acetylsalicylic acid associated with nasal polyps/rhinosinusitis-frequency, diagnostic tests and therapy." see the whole document ---	1-5
X	J. NATL. CANCER INST., vol. 85, no. 11, 1993, pages 912-916, XP000607580 E.R. GREENBERG ET AL.: "Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The polyp prevention study group." see page 914 - page 915 --- -/--	6,8



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 1996

Date of mailing of the international search report

14. 11. 96

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/DE 96/01304

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	AM. J. GASTROENTEROL., vol. 88, no. 10, 1993, pages 1652-1656, XP000607571 L.J. HIXSON ET AL.: "NSAID effect on sporadic colon polyps." see the whole document ---	6,7,13
X	DIS. COLON RECTUM., vol. 37, no. 9, 1994, pages 943-946, XP002017465 K. HIRATA ET AL.: "Regression of rectal polyps by indomethacin suppository in familial adenomatous polyposis. Report of two cases." see page 945 ---	6,8
X	N. ENGL. J. MED., vol. 328, no. 18, 1993, pages 1313-1316, XP000607574 F.M. GIARDIELLO ET AL.: "Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis." see the whole document ---	6,7
A	EUR. RESPIR. REV., vol. 4, no. 20, 1994, pages 260-265, XP000605935 K. HOLMBERG ET AL.: "Nasal polyps: surgery or pharmacological intervention." ---	
A	ALLERGY, vol. 45, no. 8, 1990, pages 604-611, XP000607579 H. KLEMENTSSON ET AL.: "Effect of a single dose of a topical glucocorticoid and a cyclooxygenase inhibitor on allergen-induced changes in nasal reactivity." -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC 1/DE 96/01304

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/00 A61K31/19 A61K31/165

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ALLERGOLOGIE, Bd. 17, Nr. 5, 1994, Seiten 197-203, XP000605925 J. BRASCH ET AL.: "Intolerance to acetylsalicylic acid associated with nasal polyps/rhinosinusitis-frequency, diagnostic tests and therapy." siehe das ganze Dokument ---	1-5
X	J. NATL. CANCER INST., Bd. 85, Nr. 11, 1993, Seiten 912-916, XP000607580 E.R. GREENBERG ET AL.: "Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The polyp prevention study group." siehe Seite 914 - Seite 915 --- -/-	6,8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Oktober 1996

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14. 11. 96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Klaver, T

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	AM. J. GASTROENTEROL., Bd. 88, Nr. 10, 1993, Seiten 1652-1656, XP000607571 L.J. HIXSON ET AL.: "NSAID effect on sporadic colon polyps." siehe das ganze Dokument ---	6,7,13
X	DIS. COLON RECTUM., Bd. 37, Nr. 9, 1994, Seiten 943-946, XP002017465 K. HIRATA ET AL.: "Regression of rectal polyps by indomethacin suppository in familial adenomatous polyposis. Report of two cases." siehe Seite 945 ---	6,8
X	N. ENGL. J. MED., Bd. 328, Nr. 18, 1993, Seiten 1313-1316, XP000607574 F.M. GIARDIELLO ET AL.: "Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis." siehe das ganze Dokument ---	6,7
A	EUR. RESPIR. REV., Bd. 4, Nr. 20, 1994, Seiten 260-265, XP000605935 K. HOLMBERG ET AL.: "Nasal polyps: surgery or pharmacological intervention." ---	
A	ALLERGY, Bd. 45, Nr. 8, 1990, Seiten 604-611, XP000607579 H. KLEMENTSSON ET AL.: "Effect of a single dose of a topical glucocorticoid and a cyclooxygenase inhibitor on allergen-induced changes in nasal reactivity." -----	